Lane Medical Library

Zur serologischen Diagnostik der aktiven Tuberkulose

Elfriede Beck

Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Jena.
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Stintzing.)

Zur serologischen Diagnostik der aktiven Tuberkulose.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

EINER HOHEN

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT JENA

VORGELEGT VON

ELFRIEDE BECK, Medizinalpraktikantin
aus Kahla (Thür.)

KAHLA.
BUCHDRUCKEREI J. BECK.
1925.

Referent:
Privatdozent Dr. Brinkmann.

Meinen Eltern.

Disposition.

A. Einleitung.
B. I. Unspezifische Methoden.
   a) Bluteiweißbild.
   b) Blutkörperchensenkungsreaktion.
   c) Flockungsreaktionen.
   II. Spezifische Methoden.
   a) Fornetsches Diagnostikum.
   b) Eigenharnreaktion.
   c) Komplementbindungsreaktionen.
C. Die Wassermannsche Reaktion.
   a) Theorien.
   b) Nachprüfungen.
   c) Eigene Untersuchungen.
D. Schlußsätze.

Wenn auch im allgemeinen die Beurteilung tuberkulöser Erkrankungen des Menschen mit Hilfe der klinischen Untersuchungsmethoden, der physikalischen, bakteriologischen und röntgenologischen, keine besonderen Schwierigkeiten bereitet, so gibt es doch nicht selten Fälle, bei denen eine sichere Diagnose der Aktivität nicht ohne weiteres möglich ist. Vor allen Dingen läßt in diesem Zusammenhange die Tuberkulinreaktion im Stich, denn sie gibt uns keinen Aufschluß darüber, ob es sich um einen latenten oder aktiven Prozeß handelt. Darum sind alle Bestrebungen zu begrüßen, die darauf hinausgehen, Methoden zu finden, die eine sichere Unterscheidung der aktiven und inaktiven Tuberkulose ermöglichen. Solche Methoden sind in neuerer Zeit auf dem Gebiete der Serumforschung und Kolloidchemie herausgearbeitet worden, mit deren Hilfe man mit einiger Sicherheit auf einen aktiven tuberkulösen Prozeß schließen zu können glaubt.

Unspezifische Methoden.

Die unspezifischen Methoden lassen sich darauf zurückführen, daß der Eiweißquotient im Blute unter pathologischen Verhältnissen verändert ist. Während normaliter im Blutplasma die hochdispersen und stabilen Eiweißkörper, die Albumine, gegenüber den niedrig dispersen und labilen, dem Fibrinogen und den Globulinen, prävalieren, können pathologischer Weise die Abweichungen vom Normalzustand nach zwei Richtungen hin erfolgen, entweder im Sinne einer über das normale Maß hinausgehenden Dispergierung und Stabilisierung oder im Sinne einer Herabsetzung und Vergröberung der Dispersion. Verhältnisse ersterer Art trifft man bei allen Krankheitszuständen, die durch eine im Vordergrund stehende Beteiligung der Leber als Ort der Fibrinogenbildung ihr Gepräge erhalten, ferner unter Bedingungen, die verwandtschaftliche Beziehungen zum anaphylaktischen Schock aufweisen. Verhältnisse der zweiten Art kommen bei all jenen Zuständen vor, die klinisch als Eiweißzerfallstoxikosen anzusehen sind, und zwar bildet sich, wie Herzfeld und

Klinger annehmen, als erste Stufe des Abbaues Fibrinogen, dieses geht in das Globulin, das Globulin in das Albumin und dieses schließlich in nicht mehr koagulierbare Eiweißabbauprodukte und zuletzt in Harnstoff über. Freilich ist die Herzfeld-Klingersche Auffassung bislang nicht bewiesen, kann aber als eine fördernde Arbeitshypothese gelten.

Den Veränderungen des Bluteiweißbildes unter pathologischen Verhältnissen besonders bei der Tuberkulose ging Schindera mit quantitativen Bestimmungen der Globulin- und Albuminfraktion nach. Und zwar prüfte er refraktometrisch nach der Methode von Leendertz und Gromelski den Fibrinogengehalt, nach Robertson den Gehalt an Gesamt-Protein, Globulin und Albumin. Als Normalwerte fand er für Fibrinogen 0,1—0,26 %, für Gesamt-Protein 7,0—8,5 %, für Globulin 1,5—3,5 % und für Albumin 4,2—6,8 %. Das klassische Beispiel für die Schwankungen des Eiweißbildes bietet die kruppöse Pneumonie. Es fanden sich hohe Fibrinogenwerte (0,47—1,438 %) und relativ geringe Gesamtserumproteinwerte (5,5—6,08 %).

Schinderas Untersuchungen bei Tuberkulose ergaben folgende Resultate: Drüsentuberkulose zeigte ein normales Eiweißbild. Bei schwerer Darmtuberkulose bestand ein niedriger Serumproteinwert, dagegen erhöhter Fibrinogen- und Globulingehalt. Bei der Lungentuberkulose wurden bei leichten, ausheilenden Fällen normale Befunde erhoben. Dubiöse exsudative Formen wiesen mäßig erhöhten Fibrinogen- und hohen Globulinwert auf. Die cirrhotischen Formen nehmen ein Eiweißbild von mittlerer Stellung zwischen latenten und exsudativ-pneumonischen Fällen ein. Der Serumeiweißgehalt ist bei progredienter Tuberkulose erhöht oder bewegt sich an der oberen normalen Grenze. Der höchste Serumeiweißgehalt wurde bei einem Falle von Empyem beobachtet. Bei sehr schwerer Erkrankung sinkt der Eiweißgehalt unter die Norm. Bei Heilungstendenz einer Tuberkulose nähert sich der anormal hohe Fribrinogenwert der normalen Grenze.

Als ebenso unspezifische Methode wie die Bestimmung des Bluteiweißbildes ist die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit zuerst von Westergreen zur Erkennung eines aktiven tuberkulösen Prozesses angewandt worden.

An der Klärung dieses biologischen Phänomens haben sich in der Hauptsache Linzenmeier, Fahraeus, Höber und Abderhalden beteiligt. Frisch und Starlinger, Dreyfuß und Hecht glauben im Fibrinogen, das, wie schon gesagt, nach Herzfeld und Klinger die erste Stufe des Eiweißzerfalles darstellt, den Hauptfaktor der die Senkungsreaktion beeinflussenden Ursache gefunden zu haben. Schindera stützte diese Theorie

durch seine Untersuchungen des pathologischen Bluteiweißbildes, nach denen die Senkungsgeschwindigkeit parallel mit dem An- und Abstieg des Fibrinogenspiegels verläuft. Fahraeus und Höber erklären die Senkungsgeschwindigkeit elektro-physikalisch. Im allgemeinen ist die Suspension der Erythrocyten im Plasma stabil. Diese Stabilität vermindert sich mit der Zunahme des spezifischen Gewichtes der suspendierten Teilchen. Jede Mehrbelastung führt zu einer beschleunigten Senkung. Die dabei auftretende Agglutination der Erythrocyten führt zu einer Verkleinerung der Gesamtoberfläche und Verminderung der Reibung. Im normalen Blut wird die Agglutination dadurch vermieden, daß die elektronegativ geladenen Teilchen sich abstoßen. Bei einer Verschiebung der Eiweiß-Abbauprodukte nach der grob dispersen Seite werden die positiv geladenen hochdispersen Körper an die Oberfläche der Erythrocyten adsorbiert und deren negative Ladung und damit die gegenseitige Abstoßung wird verringert: bei einer Entladung ballen sie sich zusammen und führen zu beschleunigter Senkung. Fahraeus fand als Normalwerte beim gesunden Mann 5^h 20′, bei der gesunden Frau 2^h 20′. Alle Werte unter 2^h beim Mann und unter 36′ bei der Frau seien sicher pathologisch.

Was nun speziell die Lungentuberkulose anbelangt, so ist sowohl bei akuter wie bei chronischer Tuberkulose eine Beschleunigung der Senkungsreaktion gefunden worden, besonders bei stark fieberhaftem Verlauf und bei kavernösen Prozessen. Nach Dreyfuß und Hecht fand sich bei Anfängen chronischer Tuberkulose geringe Sedimentierungsbeschleunigung; cirrhotische Prozesse geben relativ hohe Werte (ca. 1¾ —2¾ Std.), exsudative ganz niedere Werte (ca. 15—30′).

Produktive Formen sind als gutartig nur dann anzusprechen, wenn sich bei ihnen Mittelwerte finden oder wenn sich im Verlaufe längerer Beobachtung die Sedimentierungszeit verlangsamt. Kavernöse Prozesse zeigen größere Beschleunigung als die entsprechenden Formen ohne Höhlenbildung. Eine interkurrierende Erkrankung beeinflußt die Senkungsreaktion wie eine akute Verschlimmerung.

Bei Kindern zeigten nach Dehoff cirrhotische Prozesse 1¾—5 Std., nodöse 56—80′, exsudative, bezw. produktiv-käsige Prozesse 20—44′. Mit Hilfe der Senkungsreaktion glaubt Dehoff aktive und latente Prozesse besonders bei Hilusdrüsentuberkulose abgrenzen zu können. Bei aktiver Hilusdrüsentuberkulose ergaben sich Mittelwerte von 85′—130′, bei beginnender bindegewebiger Umwandlung und Verkalkung 280′. Besonders beachtenswert erscheint Dehoff der Hinweis, den die Senkungsreaktion bei Deutung der Röntgenplatte gibt. Bei schwer zu beurteilender vermehrter Strangzeichnung im Röntgenbild könne

die Senkungszeit die Entscheidung im spezifischen oder nichtspezifischem Sinne beeinflussen, die niedere Senkungszeit könne bei negativem klinischem Befund den Verdacht auf ein sonst lediglich mit Hilfe der Röntgenplatte festzustellendes weiches Lungeninfiltrat lenken.

Nach Kovacs ist die Senkungsreaktion umso beschleunigter, je ausgedehnter der Krankheitsprozeß ist, und ebenso zeigen exsudative und kavernöse Formen eine Beschleunigung der Senkungsreaktion gegenüber fibrösen.

Kovacs und Linzenmeier halten die Senkungsreaktion für ein besseres Aktivitätsdiagnostikum als das Fieber. Andererseits schließt, wie Freund und Henschke fanden, eine normale Senkungsreaktion aktive Tuberkulose nicht aus. Auffallend ist auch die hohe Senkungszahl ante mortem, auf die Katz, Freund und Henschke hingewiesen haben. Sie beruht auf dem Abklingen der vitalen Energie, dem Darniederliegen des Kreislaufes und der dadurch geringeren Ausschwemmung abgebauten Organeiweißes in die Blutbahn und damit auf der Zunahme der Suspensionsstabilität der Erythrocyten. [Ein Analogon zu dieser Erscheinung bildet das Negativwerden der Wassermannschen Reaktion bei tertiärer Syphilis.]

Wie schon Kovacs gefunden hatte, zeigen nach den meisten Autoren fieberfreie Fälle große Schwankungen, cirrhot. Formen, Pleuritiden und Bronchialdrüsentuberkulose deutlich erhöhte, exsudative höchste Beschleunigung.

Matté glaubt mit einiger Sicherheit mit Hilfe der Senkungsreaktion exsudative und produktive Prozesse trennen zu können. Dagegen habe, wie er im Gegensatz zu Kovacs aussagt, die Ausdehnung der Tuberkulose keinen Einfluß auf die Senkungsreaktion. Hohe Absenkungswerte bei I. Stad. sprächen für exsudative Prozesse, niedrige Absenkungswerte bei III. Stad. zeigten die produktiv-cirrhotische Natur der tuberkulösen Erkrankung an.

Ganz entgegengesetzter Ansicht sind Schellenberg und Naucke, nach deren Erfahrungen die Senkungsreaktion bei Lungentuberkulose kein absolut sicheres Aktivitätszeichen ist und für die Beurteilung des pathologisch-anatomischen Charakters des tuberkulösen Lungenprozesses (ausgenommen exsudative und kavernöse Formen) wenig sichere Anhaltspunkte gibt.

Aehnlich urteilt Katz Normale Werte beweisen ihm, daß ein latenter oder überhaupt kein tuberkulöser Prozeß vorliegt. Katz faßt den Begriff latent offenbar gleich inaktiv auf, während man von latent im allgemeinen im Sinne von okkult spricht. Tegtmeier hat mehrere Fälle mit völlig normalem Senkungswert besprochen, bei denen wiederholt Tuberkelbazillen gefunden wurden. Latent waren die Fälle in dem Sinne, daß klinisch kein

krankhafter Befund erhoben werden konnte, selbst röntgenologisch nicht das geringste nachzuweisen war. Inaktiv war aber der Fall nicht. Der Gewebszerfall war aber so gering, daß es zu keiner Beschleunigung der Senkungsreaktion kommen konnte. Hieraus erhellt, daß weder zur Unterscheidung einer inaktiven Tuberkulose von einer aktiven die Senkungsreaktion zu gebrauchen ist, noch besagen normale Werte, daß kein aktiver tuberkulöser Prozeß vorliegt. Tegtmeier schließt sich Moral in der Beurteilung der Senkungsreaktion an und kommt zu dem Schluß, daß normale Senkungswerte einen aktiven tuberkulösen Prozeß nicht ausschließen, und daß die Beschleunigung kein obligates Frühsympton der Tuberkulose ist.

Wie eingangs erwähnt wurde, ist die Senkungsreaktion ein Maß für die Größe des Zellzerfalles und ist infolgedessen bei allen Prozessen erhöht, die mit einem pathologischen Gewebszerfall einhergehen, ist also durchaus unspezifisch. Mit welcher Kritik sie bei Untersuchung auf einen spezifischen Prozeß gewertet werden muß, zeigen die umfassenden Untersuchungen von Pribram und Klein. Unter den beschleunigenden Momenten sind vor allem zu nennen: Fieber, maligne Tumoren, Verminderung des Serumeiweißes, Oligocytämie (Anämie und Hydrämie), Erhöhung der Serumviscosität, Hypercholesterinämie, unter den verlangsamenden Momenten Vermehrung des Serumeiweißes, Polyglobulie, Hypocholesterinämie, Cyanose, Ikterus. Es wird hervorgehoben, daß die stärksten Beschleunigungen bei Nierenkranken auftreten, indem sich hier senkungsbeschleunigende Momente oft summieren: Vermehrung der Eiweißabbauprodukte, Urämie, Hydrämie.

Man ist deswegen bestrebt gewesen, die Senkungsreaktion spezifisch zu gestalten, und zwar versuchten dies Grafe und Reinwein durch Kombination der Senkungsmethode mit einer modifizierten provokatorischen Tuberkulininjektion In den Fällen, in denen bei Verdacht auf aktive Tuberkulose die Senkungswerte der oberen Grenze so nahe lagen, daß ein sicheres Urteil darüber, ob die Werte als pathologisch anzusprechen wären, Schwierigkeiten machte, injicierte Grafe eine Menge von 0,03—0,1 mg. Alttuberkulin, eine Dosis, die weit unter der fiebererzeugenden Menge liegt. Diese Tuberkulinreizdosen haben nach Grafe eine Wirkung auf das Senkungsphänomen im Sinne der Beschleunigung, maximal um 3 mm bei Männern, um 5 mm bei Frauen. In fraglichen Fällen, wo eine beginnende aktive Tuberkulose wahrscheinlich, aber nicht sicher nachweisbar war, erhielt Grafe eine deutliche Zunahme der Senkungszahl, während bei Normalen und ausgeheilten Tuberkulösen die Werte die gleichen blieben. Dagegen hat sich Brünecke von einer

spezifischen Beeinflußbarkeit der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bei aktiver Tuberkulose nicht überzeugen können. Nach seiner Beobachtung kommt einer unterschwelligen Alttuberkulininjektion nicht die Fähigkeit zu, bei aktiver Tuberkulose die Senkungsgeschwindigkeit regelmäßig um mindestens 3 mm zu verändern. Die von Brünecke beobachteten Veränderungen bewegten sich wahllos zwischen Werten von 5—9 mm, sogar „überschwellige Dosen" änderten hieran nichts. Die gleichen Veränderungen konnte Brünecke auch ohne den Einfluß von Alttuberkulin beobachten. Inaktive Fälle zeigten nach Grafe und Reinwein Schwankungen zwischen 1—2 mm, die gleichen Schwankungen fanden sich nach Brünecke häufig auch bei aktiven Fällen und kamen ebenso häufig spontan vor.

Nach Bischoff und Düren kann auch die Brauchbarkeit der kombinierten Pirquet-Senkungsreaktion in diagnostischer Beziehung nicht als spezifisch gestaltete Methode anerkannt werden.

Im letzten Jahrzehnt haben sich auf dem Gebiet der Immunitätslehre und Serumforschung Tatsachen ergeben, die in dem Sinne sprechen, daß neben der chemischen Konstitution auch der kolloidalen, physikalischen Struktur der Säfte und Gewebe und ihren Veränderungen eine wesentliche Bedeutung zukommt. So ist z. B. in der Immunitätslehre die Anaphylaxie physikalisch zu erklären versucht worden. Danach würde die Antigen-Antikörperbildung im lebenden Organismus vorausgehen, und ihr Produkt würde gewissermaßen durch die Veränderung der physikalischen Struktur das Instrument darstellen, das dem Organismus zur Noxe wird. In der besonderen physikalischen Struktur darf man nur einen wichtigen Faktor für den normalen Ablauf der Lebensvorgänge erblicken. Die Veränderungen der physikalischen Struktur könnte dann dem Durchbrechen einer Schutzwirkung gleichkommen, das abnormen und für den Organismus schädlichen Vorgängen freien Lauf lassen würde.

Sachs und v. Oettingen stellten Prüfungen über die Kolloidstabilität des Blutplasmas an, ausgehend von dem Gesichtspunkte, daß in ihm noch die labilste, d. h. physikalisch am leichtesten alterierbare Komponente, das Fibrinogen, enthalten ist. Methodisch wurde das Blut durch 2%ige Natriumcitratlösung zu 9 Teilen Blut flüssig gehalten. Während beim Inaktivieren das Blutserum kaum eine äußerlich wahrnehmbare Veränderung zeigte, konnte man im Blutplasma in allen Fällen eine opalescente Trübung oder Ausflockung feststellen, die der Ausdruck der niedrigeren Koagulationstemperatur des Fibrinogens ist. Dabei ergaben sich noch Unterschiede in den verschiedenen Plasmen, die außerordentlich markant waren. Das Blutplasma von

Graviden fiel stark und grobflockig aus, wenn man es 3—5 Min. dem Einfluß der Temperatur von 55° aussetzte, im Gegensatz dazu ergab die Prüfung bei Neugeborenen meist nur eine Trübung, 4× eine sehr feine Flockung. Der labile Zustand wurde auch dadurch erkennbar, daß Zusatz von gewissen Reagenzien 1) 0,5 ccm Zitratplasma + 1 ccm 6× mit NaCl verd. Alkohol 2) 0,5 ccm konzentriertes Plasma + 0,4 gesättigte NaCl-lösung 3) 0,5 ccm Zitratblut + 0,2 ccm halbgesättigte Ammoniumsulfatlösung eine gewisse Plasmaalteration herbeiführte, die als Trübung oder Flockung wahrgenommen wurde. Bei Verwendung dieser Methoden ergaben sich übereinstimmend die gleichen Resultate wie bei der Prüfung auf Koagulationsfähigkeit. Man mußte aus diesen Untersuchungen folgern, daß die Labilität des Blutplasmas in der Gravidität eine besonders große ist, während das Plasma von Neugeborenen besonders stabil erscheint.

Frisch und Starlinger wandten die neue Methode der Prüfung der Kolloidstabilität des Blutplasmas bei Lungentuberkulose an. Zitratplasma wurde mit 0,2 ccm gesättigter Na Cl-lösung gemischt. Die Stärke der auftretenden Flockung wurde in Parallele zum Fibrinogengehalt gesetzt.

Eine Flockung nach dem Typus + entspricht ungefähr einem Fibrinogengehalt unter 0,2%.

+ über 0,2—0,3%, ++ über 0,3%, +++ über 0,4%, ++++ noch höher. Eine deutlich auftretende Flockung (++) gibt einen Hinweis auf einen pathologischen Prozeß. Ueber die Art des pathologischen Prozesses wird nichts ausgesagt; denn die eintretende Reaktion ist unspezifisch. Da der Ausfall der Flockungsprobe nach Sachs und v. Oettingen von der Labilität der Fibrinogenfraktion abhängt, das Fibrinogen aber die erste Stufe des Eiweißabbaues darstellt, ist die Intensität der Flockung bei den Prozessen mit vermehrtem Eiweißzerfall am größten. Dementsprechend gaben die chronisch rezidivierende trockene Pleuritis, die abortive Tuberkulose und die aktive und inaktive Bronchialdrüsentuberkulose die schwächsten Flockungen. Bei Resultaten nach dem Typus + handelte es sich um Endausgänge von Prozessen, die jedes Zeichen einer Aktivität vermissen ließen und als Narbenzustände aufzufassen sind, bei denen kein pathologischer Eiweißabbau mehr stattfindet.

In der II. Gruppe waren Prozesse mit vorwiegend regressiver Metamorphose. Als Folge der intensiveren Gewebseinschmelzung bestand ein erhöhter Fibrinogengehalt mit verstärktem Flockungsausfall vom Typus ++ oder +++. In die letzte Gruppe gehörten die echt phtisischen Prozesse, doch fügten sich in diese Gruppe auch serös exsudative Prozesse vom Typus +++ und ++++.

v. Daranyi gab eine Reaktion der Kolloidlabilität des Serums bei Toxinbildung im Körper, besonders bei aktiver Tuberkulose an. Daranyi arbeitet zweckmäßiger mit inaktiviertem Serum, um die nach Brünecke „allgemein-unspezifische Globulinalteration" auszuschalten.

0,2 ccm Serum + 1,1 ccm 96%iger Alkohol, der um das 4,1fache mit 2%iger NaCl-lösung verdünnt ist. Schütteln und Wasserbad von 60°! Die auftretende Flockung wird nach ihrer Intensität mit ++, +++, ++++ bezeichnet.

Baum und Schumann haben die Daranyische Reaktion modifiziert, indem sie mehrere Serumverdünnungen ansetzten. Blutserum von Patienten, bei denen im Körper Gewebszerfall stattfindet, werden nach Daranyi leicht ausgeflockt. In keinem Fall aktiver Tuberkulose soll nach Daranyi die Reaktion fehlen. Baum und Schumann fanden, daß schwere Tuberkulosefälle stark positiv reagierten, positiv reagierten mittelschwere Fälle, schwach positiv leichte Hilustuberkulose und beginnende Spitzenkatarrhe.

Tinozzi fand bei Patienten mit sicher aktiver Tuberkulose in 55—60% positiven Ausfall, andererseits erwies sich die Daranyi-Baum-Schumansche Ausflockungsreaktion als keine spezifische Reaktion für Tuberkulose, indem sie auch bei Typhus, Ruhr und Grippe positiv war.

Matéfy hat zur Bestimmung der Aktivität einer Tuberkulose als Ausflockungsreagens das Aluminiumsulfat angegeben, da in ½%iger Lösung in Menge von 1 ccm zu 0,2 ccm Serum gegeben wird.

Bei pathologischen Seren entsteht eine Fällung und zwar umso schneller, je größer die Verschiebung des Dispersitätsgrades und je mehr die Stabilität der Serumkolloide vermindert ist. Bei exsudativer Tuberkulose fand sich positive Reaktion schon nach ¼ Std. (++++), bei produktiven Tuberkulosen trat die Ausflockung nach ½ -1 Stunde ein (+++ und ++). Die nodös-cirrhotischen, indurativen Formen der Lungentuberkulose wiesen geringe Flockungstendenz auf. Eine negative Matéfy-Reaktion ließ eine beginnende Tuberkulose nicht unbedingt ausschließen. Bei Syphilis, Carcinom, Nephritis und anderen Erkrankungen trat die gleiche Kolloidlabilität ein, und somit kann die Matéfy-Reaktion also auch nicht als spezifisch auf Tuberkulose angesehen werden.

Ein weiteres Agens zur Prüfung der Kolloidstabilität des Serums ist die Methode der oligodynamischen Metallwirkung nach Reitler.

Menschliches Serum, das in Kontakt mit metallischem Kupfer gebracht wird, zeigt Eiweißfällung. Das Wesen des Vorganges ist eine physikalisch-chemische Zustandsänderung des

kolloidalen Serumeiweißes im Sinne einer Verminderung des Dispersitätsgrades, die als Ausfällung makroskopisch sichtbar wird. Reitler stellt Verdünnungen von $^1/_2$, $^1/_4$, $^1/_5$ usw. her, in jedes Röhrchen wird ein quadratisches Plättchen Kupfer von 1 ccm Seitenlänge eingetragen, dann 1 Std. bei 37° und 20′ im Eisschrank! Nun wird die Flockungsgrenze und Endreaktion notiert, dann wird durch Schütteln die Anfangsreaktion, die höchste noch Flocken zeigende Serumkonzentration und die stärkste Trübung, das Fällungsmaximum, festgestellt. Bei Normalen variiert die Anfangsreaktion zwischen $^1/_4$ und $^1/_6$, das Maximum zwischen $^1/_{32}$ und $^1/_{92}$, die Flockungsgrenze zwischen $^1/_{32}$ und $^1/_{1000}$ und die Endreaktion zwischen $^1/_{2000}$ und $^1/_{8000}$.

Für das Serum Tuberkulöser und Malariakranker im Gegensatz zum Serum anderer Kranker und Gesunder erwies sich die Stellung der Flockungsgrenze in ihrem Verhältnis zur Stellung des Fällungsmaximums in der Verdünnungsreihe als höchst charakteristisch. Bei Normalen liegt das Durchschnittsmaximum bei 64, die Flockungsgrenze bei 250. Dieses Auftreten wird als normal bezeichnet, das Auftreten bei höheren Verdünnungen als eine Verschiebung des Maximums bezw. der Flockungsgrenze nach rechts, bei geringeren Verdünnungen als eine Verschiebung nach links. Bei Malaria und Tuberkulose (im ersten Falle bei 70,5 %, im zweiten bei 90,6 %) beobachtete Reitler eine Verschiebung der Flockungsgrenze nach rechts bei normalem oder nach links verschobenem Maximum. Bei anderen Krankheiten ist eine Rechtsverschiebung der Flockungsgrenze selten, wenn sie aber auftritt, so besteht gleichzeitig auch eine Verschiebung des Maximums nach rechts. Bei den Fällen von Tuberkulose und Malaria, bei denen die Reaktion nicht eintritt, handelt es sich meist um kachektische Personen. - Reitler glaubt, daß der positive Ausfall bei Ausschluß von Malaria für aktive Tuberkulose spricht, daß sicher inaktive tuberkulöse Prozesse die Reaktion nicht geben, daß sie also nicht einen allergischen Zustand des Organismus anzeigt, sondern eine Veränderung, die durch die Aktivität eines Krankheitsprozesses bedingt ist.

Die deutlichsten Reaktionen treten besonders bei mittelschweren Fällen auf. Initiale Spitzenaffektionen sind von Reitler nicht untersucht.

Das Wesen des Fällungsvorganges erklärt Reitler folgendermaßen: die kolloidalen, negativ geladenen Serumteilchen adsorbieren soviel positive Kupferteilchen, bis sie elektrisch neutral sind. Der isoelektrische Punkt stellt bei jedem Kolloid den Punkt der maximalen Fällbarkeit dar. Starke Serumkonzentrationen werden bei kürzerer Kontaktdauer nicht sichtbar gefällt, weil zur Fällung einer größeren Eiweißmenge mehr Kupfer nötig

ist als zur Fällung einer geringeren, und weil nicht mehr Kupferteilchen in Lösung gehen, als dem Ueberwiegen der Lösungstension über die elektrostatische Anziehung entspricht. Die Stellung des isoelektrischen Punktes in der Verdünnungsreihe ist abhängig 1) von dem ursprünglichen Gesamteiweißgehalt des Serums. Eiweißreichere Sera müssen ihr Maximum bei geringerer Konzentration haben als eiweißarme. 2) ist der isoelektrische Punkt abhängig von dem Mischungsverhältnis der einzelnen Eiweißfraktionen bezw. von ihrer Stabilität. Je labiler das Eiweiß ist, desto höher wird die zur maximalen Fällung geeignete Konzentration sein. Die Flockungsgrenze wird bei jener Verdünnung auftreten, bei der noch eine zur makroskopischen Flockenbildung genügend große Anzahl der Teilchen bis zum isoelektrischen Punkt aufgeladen sind. Die Flockungsgrenze wird bei höheren Verdünnungen liegen, wenn der Gesamteiweißgehalt des Serums vermehrt ist, und wenn das Serum erhöhte Labilität zeigt. Nach diesen theoretischen Erwägungen ist das Serum von Malaria- und Tuberkulosekranken charakterisiert als ein übernormal eiweißreiches Serum von erhöhter Labilität. Durch die Untersuchungen von Meyer-Bisch erklärt sich der uncharakteristische Ausfall der Kupferreaktion bei den kachektischen Formen, bei denen eine Hypoalbuminose besteht.

Lebinski prüfte pathologische und normale Sera unter der Einwirkung von Röntgenstrahlen und von ultravioletten Strahlen. Normale Sera wurden zur Flockung gebracht, die pathologischen zeigten eine Verstärkung der Flockung. Daraus zog Lebinski den Schluß, daß die Röntgenstrahlen durch elektrische Entladung diese Flockung der Kolloide herbeiführen. Bei ultravioletter Bestrahlung wird nach Hasselbach durch die katalysatorische Wirkung des Lichtes das Serumalbumin durch Schwefelabspaltung in Serumglobulin umgewandelt, was durch Ausfällung in Erscheinung tritt.

Sachs und Klopstock glauben in der Lezithin-Chlorcalciummischung ein Reagens gefunden zu haben, das die nach Ausschaltung der allgemein unspezifischen Globulinalteration durch Inaktivieren die noch bestehengebliebene spezifische Labilität als Ausflockung in Erscheinung treten läßt.

Klopstock ging von dem Gesichtspunkte aus, ob es möglich wäre, durch Lezithineinwirkung auf das Serum Veränderungen im Sinne einer erhöhten Labilität aufzufinden und sie gerade bei der Tuberkulose in besonderem Grade nachzuweisen.

Nach Witebsky, der unter dem Einfluß von Calziumchlorid bei Wa-negativen Seren reversible Frühflockungen nachwies, wurde durch Calziumchlorid die Lezithinemulsion in eine grobe disperse Form gebracht, und es ergab sich die Tatsache, daß

die tuberkulösen Seren bei der Ausflockung eine dominierende Rolle einnahmen. Tuberkulosesera reagierten in 48,9% der Fälle positiv, und zwar reagierten die tuberkulösen Seren bei der geringsten Calciumchloridmenge, während die wassermannpositiven und die anderen pathologischen Seren nur bei höheren Calciumchloridmengen Ausflockung ergaben. Die Wa-R + Seren ergaben in 12%, die Wa-R — in 20% Auflockung. Die Lezithinreaktion hat also nach Klopstock nichts zu tun mit den durch die Serodiagnostik der Syphilis nachweisbaren Serumqualitäten; als spezifische Methode erwies sie sich aber ebensowenig wie die anderen Flockungsreaktionen.

Brünecke prüfte die Lezithin-Chlorcalciumreaktion an einem gemischten Krankenmaterial nach und erzielte positive Reaktionen bei Chlorose, Carcinom, Arthritis deformans. Er kommt zu dem Schluß, daß es sich bei der Lezithin-Chlorcalciumreaktion um eine unabgestimmte serologische Labilitätsreaktion handelt. Ihr Ablauf sei so vorzustellen, daß labil gewordene Globuline durch das Lezithin sensibilisiert und durch das Calciumchlorid zur Ausflockung gebracht werden. Zur Erkennung der Aktivität eines tuberkulösen Prozesses sei die Reaktion nicht brauchbar.

Spezifische Methoden.

Sind die bisher angegebenen Methoden zur Erkennung einer aktiven Tuberkulose unspezifischer Natur, so stellt das Tuberkulosediagnostikum Fornets ein spezifisches Reagens dar. Es ist eine Aufschwemmung von Tuberkelbazillen, die mittels Aetherdämpfen ihres Fettwachsstoffmantels entkleidet sind. Diese Aufschwemmung soll von dem Serum Tuberkulöser in der Regel viel höher agglutiniert werden als von dem Serum Nichttuberkulöser.

Christensen nimmt an, daß es sich um eine echte Antigen-Antikörperreaktion handelt. Diener ist der Meinung, daß die eiweißartigen Bestandteile Träger der artspezifischen Eigenschaften der Tuberkelbazillen sind. Der normale Erwachsene hat einen Agglutinationstiter von 1 : 60. Liegt er höher als 1 : 100, wird man nach Christensen einen aktiven Prozeß annehmen müssen. Bei einem Titer unter 1 : 80 hat man nach Diener auf Grund der bisherigen Erfahrung aktive Tuberkulose ausschließen zu können geglaubt.

Köhler kommt auf Grund von 1000 Agglutinationsversuchen bei chirurgischer Tuberkulose, bei tuberkulosefreien Kranken und Gesunden zu folgenden Schlüssen: Die Reaktion erlaubt die spezifische Tuberkuloseagglutininmenge des Blutes und damit auch die Menge der Antikörper festzustellen. Starke Schwank-

ungen des Agglutinationstiters sprechen für einen aktiven Prozeß. Titer von 1 : 200 und darüber sind ein Beweis für das Vorhandensein einer Tuberkulose. Titer von 1 : 100 macht die Erkrankung sehr wahrscheinlich. Bei klinisch offensichtlicher Tuberkulose deckt ein niedriger Titer anergische Zustände auf.

Im Gegensatz zu diesen Autoren konnte Kellner bei seinen Nachprüfungen sich nicht von der Spezifität der Agglutination überzeugen. Aus der Höhe des Titers war kein Rückschluß auf die Schwere des Prozesses möglich; es wurde auch mit dem Serum Gesunder eine Agglutination von 1 : 100 beobachtet. Der Verfasser ist der Ansicht, daß die vermeintliche Agglutination einen unspezifischen Ausfällungsvorgang darstellt.

Kiyokawa hält die Fornetsche Methode für diagnostische Zwecke wegen zu häufiger Spontanagglutination nicht für geeignet.

Josephowitz nimmt Fällung der Globuline durch das im Diagnostikum enthaltene Phenol an.

Kogass wies in den ausgefallenen Flocken mit Ziehl färbbare Bakterien und Granula in einem Detritus nach, der sich diffus färbte. Mit Triazid konnte er sich blau färbende Kerneiweiße, also Bakterienproteine nachweisen. Er hält den Vorgang für eine Kombination von Praecipitation durch Phenol und spezifische Agglutination.

Brünecke kommt auf Grund seiner Ergebnisse zu dem Schluß, daß die Methode Fornet in der spezifischen Tuberkulosediagnostik nicht die allergeringste Bedeutung beanspruchen darf. Auch die theoretischen Gedankengänge, die zur Ausarbeitung der Methode Fornets führten, lehnt Brünecke ab. Fornet und Christensen sind der Ansicht, daß die immun-biologisch wichtigste Funktion an den nichtsäurefesten Eiweißkern der Tuberkelbazillen gebunden sei, und daß der Eiweißkern das Wesentliche bei der Agglutination sei. Die Lipoide und Fette, deren Bedeutung beim Ablauf der Immunitätsreaktionen nach modernen Anschauungen die der Eiweißkörper noch übertrifft, sollen nach dem Aufschließungsprozeß ausgeschaltet sein. Nun lassen sich aber in dem Diagnostikum Fornets säurefest gebliebene Tuberkelbazillen nachweisen, und mit dieser Feststellung scheint Brünecke die Theorie Fornets zusammenzustürzen.

Eine spezifische Methode zur Erkennung aktiver Tuberkulose glaubte Wildbolz auch in seiner sogen. Eigenharnreaktion gefunden zu haben. Obwohl es sich hier nicht im strengsten Sinne um eine eigentliche serologische Methode handelt, darf vielleicht doch an diesem Orte auf sie hingewiesen werden, namentlich wegen der theoretischen Gedankengänge, auf der sie aufgebaut ist.

Der Eigenharnreaktion liegt die Annahme zugrunde, daß, solange ein tuberkulöser Prozeß aktiv ist, spezifische Antigene im Blut kreisen und mit den Exkreten des Organismus eliminiert werden. Das Vorhandensein spezifischer Antigene soll bei intrakutaner Injektion des Harnes eine der intrakutanen Tuberkulinreaktion entsprechende Allergiereaktion hervorrufen und durch diese wiederum der Nachweis der Aktivität erbracht werden. Auf die in der Literatur niedergelegten Erfahrungen, die zu widersprechenden Resultaten führten, soll hier nicht näher eingegangen werden.

Die Hauptgruppe der spezifischen Methoden stellen die Komplementbindungsreaktionen dar.

1907 hat es Wassermann mit Bruck unternommen, die von Gengou und Bordet begründete Methode der Komplementablenkung zum Nachweis spezifischer Antikörper auf die serologische Diagnose der Tuberkulose anzuwenden. Vorerst wurden mit dieser Methode nach den Nachprüfungen von Rabinowitsch und Morgenroth negative Resultate erzielt.

1913 und 1914 hat Besredka an dem Pasteurschen Institut als Antigen für die Komplementbindung einen Extrakt von Tuberkelbazillen hergestellt, die auf flüssigen, lezithinhaltigen Eiernährböden gezüchtet waren. Neben interessanten Tierversuchen fand Besredka bei Untersuchung des Serums tuberkulöser Menschen im ersten Stadium stets eine positive Reaktion, im zweiten in der Mehrzahl der Fälle und im dritten oft einen negativen oder zeitweilig positiven Ausfall der Prüfung auf komplementbindende Antikörper.

Calmette hat die Komplementbindungsprobe mittels eines Antigens empfohlen, das einen wässrigen, peptonhaltigen Auszug aus den Tuberkelbazillen darstellt.

Bouquet und Nègre haben darauf hingewiesen, daß methylalkoholische Extrakte von Tuberkelbazillen, die mit Azeton vorbehandelt worden sind, als ausgezeichnetes spezifisches Antigen zum Nachweis tuberkulöser Antikörper durch Komplementbindung Verwendung finden können. Es wurde eine Emulsion hergestellt, die so geeicht wurde, daß 1 ccm 0,01 g trockener Bakteriensubstanz entsprach. Kaninchen, die mit 0,01 mg eines virulenten Bovinus intravenös infiziert waren, erhielten nach 4 Wochen 5 × jeden 2. Tag 3 ccm der Emulsion in die Ohrvene. 9 Tage nach der letzten Injektion wurden die Tiere entblutet und das Serum mit steigenden Komplementmengen titriert; während es vorher nur 20 minimal wirksame Dosen gebunden hatte, band es jetzt 1200 Einheiten. — Von Rabinowitsch ist das Besredka-Antigen nachgeprüft worden. Es wurden 131 Fälle in allen Stadien der Erkrankung untersucht. Das Blut der Patienten im

Endstadium ergab häufig eine negative Reaktion, Seren von Patienten mit latenter oder zu klinischer Ausheilung gelangten Tuberkulose zeigten eine negative oder schwach positive Reaktion. Bei Syphilitikern fanden sich in 16 % der Fälle positive Resultate. Rabinowitsch kommt zu dem Ergebnis, daß die Komplementfixation eine sichere und spezifische Methode darstellt. Eine positive Reaktion gestattet mit geringen Ausnahmen den Schluß auf einen aktiven tuberkulösen Herd. Eine negative Reaktion schließt einen latenten oder ausgeheilten Herd nicht aus. Kwasniewski und Civic halten sich zu den Schlüssen berechtigt, daß eine stark positive Reaktion mit dem Antigen von Besredka für eine aktive Tuberkulose spricht. Schwache Reaktionen seien diagnostisch nicht zu verwerten, da sie auch bei tuberkulosefreien Personen beobachtet werden. Negative Resultate schließen Tuberkulose nicht aus, da sowohl kachektische, foudroyante als auch incipiente Fälle keine Ablenkung ergaben.

Gutfeld und Weigert prüften die Besredkasche Methode mit selbstbereitetem Antigen und fanden völlige Uebereinstimmung mit dem klinischen Befund in 78 % der Fälle, qualitative Differenz in 15 % und völlige Differenz in 7 %. Frühstadien zeigten häufig negatives Ergebnis. Von 24 wassermannpositiven Luesseren reagierten fast die Hälfte positiv oder verdächtig nach Besredka. Diese beiden letzten Erscheinungen schränken die praktische Bedeutung der Reaktion ein und nötigen dazu, neben der Besredka-Reaktion die Wassermannsche Reaktion anzustellen. Günsburg und Schuwalow halten die Methode mit Antigenen von Besredka, Bouquet und Nègre für zuverlässig. Dagegen gaben die Wa-positiven Luesseren mit dem Besredka-Antigen viel mehr positive Ausfälle als bei Besredka selbst. Nach den Untersuchungen des Staatl. Institutes für experimentelle Therapie in Frankfurt reagierten in 61,4% der Fälle die mit Besredka-Antigen untersuchten Seren Tuberkulöser positv, dagegen kam es aber in 21,8% der Kontrollsera zu unspezifischen Hemmungen.

Wenn auch Sera von Tuberkulösen vielfach positiv reagierten, so gab doch ein hoher Prozentsatz selbst der manifesten Erkrankungsfälle keine Komplementbindung, während andererseits Sera von Nichttuberkulösen und vor allem von syphilitischen Patienten positives Ergebnis abgaben. Auch in den initialen Fällen versagten die Methoden. Wenn die von Bouquet und Nègre ausgearbeiteten Verfahren auch zweifellos einen Fortschritt in der spezifischen Tuberkulosediagnostik darstellen, so haben sie bei Klärung zweifelhafter Fälle nach den Ergebnissen der Nachforschungen die Erwartungen nur teilweise erfüllt.

Die Wassermannsche Reaktion.

Vor ca. 1 Jahr hat Wassermann ein neues Antigen herausgebracht, das so eingestellt ist, daß es bei der Serodiagnostik am Menschen nur mit dem Serum von Individuen, die an einer aktiven Tuberkulose leiden, spezifische Seroreaktion ergeben soll.

Auf Hirnglycerinagar gut gewachsene, humane Tuberkelbazillen wurden in Tetralin, einem tetra-hydrierten Naphthalin, verrieben, aufgeschwemmt und im Brutraum lange Zeit geschüttelt, bis die Bazillen in eine amorphe, sich nach Ziehl nicht mehr rötende Masse verwandelt waren. Dieses so gewonnene Tuberkelbazillenpräparat zeigte seine antigenen Eigenschaften in vollem Maße; denn 1) das Serum eines damit immunisierten Hammels ergab bei der Komplementbindung komplett positive Reaktion und zwar nicht nur allein gegenüber dem zur Immunisierung benutzten Tetralinpräparat, sondern auch gegenüber einer unveränderten Tuberkelbazillenaufschwemmung sowie gegenüber Tuberkulin als Antigen und 2) lieferte ein gesundes Tier, das mit abgetöteten Volltuberkelbazillen vorbehandelt wurde, ein Serum, das gegenüber dem Tetralin-Tuberkelbazillenpräparat als Antigen spezifische Komplementbindungsreaktion ergab. Diese Versuche lehren also, daß zur Erzielung eines spezifischen, mit Volltuberkelbazillen bei der Komplementbindung reagierenden Serums bei einem gesunden Tiere die durch Tetralin ausziehbaren Stoffe, in der Hauptsache Lipoide und Fette, nicht erforderlich sind.

Während also das Tetralinantigen mit dem Serum eines gesunden, mit Tuberkelbazillen vorbehandelten Hammels im Komplementbindungsversuch reagierte, blieb indessen seine Reaktion mit dem Serum tuberkulös erkrankter Menschen aus. Wassermann gibt die Erklärung für diese Erscheinung dahin ab, daß der gesunde vorbehandelte Tierkörper kein tuberkulöses Gewebe hat, wohl aber besitzt der tuberkulös Erkrankte solches und von dessen Zerfall her in seinem Blute eine lipophile Komponente. Diese Komponente berücksichtigt Wassermann bei den diagnostischen Proben, indem er das Tetralinantigen mit Lezithin belädt. Dieses Gemisch wurde nun wirksam auch mit dem Serum tuberkulös erkrankter Menschen. Nach den Wassermannschen Resultaten reagierten alle Sera von Nichttuberkulösen negativ; positive Ergebnisse wurden ausschließlich nur dann erzielt, wenn eine sicher tuberkulöse Erkrankung vorlag. Wassermann macht auf Grund seiner Ergebnisse den Rückschluß, daß jeder Mensch, dessen Serum mit dem Tetralin-Lezithin-Antigen positiv reagiert, tuberkulöses Gewebe besitzt, d. h. an einer aktiven Tuberkulose leidet. Ein negatives Resultat dagegen

erlaubt noch nicht, einen aktiven Prozeß auszuschließen Ein negativer Ausfall der Reaktion bei einem an klinisch sicherer Tuberkulose Leidenden deutet nach Wassermann auf die Neigung zu progredientem Verlauf, auf rasch zerfallendes, torpides, zu biologischer Reaktion ungenügend fähiges Gewebe.

Was nun den Reaktionsablauf bei der Wa.-R. betrifft, so stehen sich zwei Ansichten gegenüber, nämlich die Ansicht derer, die auf dem Standpunkt der spezifisch bindenden Beziehungen zwischen Antigen und Antikörper im streng chemischen Sinne Ehrlichs, und die Ansicht derer, die auf dem Standpunkt physikalisch-chemischer Lehren stehen.

Klopstock suchte die chemische Theorie experimentell zu begründen. Nach Ehrlich ist eine Serumreaktion dann als spezifisch anzusprechen, wenn die im Serum befindlichen Immunstoffe von dem zur Verwendung kommenden Antigen adsorbiert werden, somit durch Vorbehandlung des Immunserums mit dem Antigen eine positive Reaktion in eine negative verwandelt werden kann. Klopstock versetzte nun stark positiv reagierende Sera in der Weise mit dem Tetralin-Tuberkelbazillenpräparat, daß er die Verdünnung nicht mit physiologischer Kochsalzlösung, sondern mit der 1%igen lezithinfreien Präparataufschwemmung vornahm, nach 1stündigem Aufenthalt im Brutschrank abzentrifugierte und die Reaktion erneut anstellte. Stets fiel die vorher stark positive Reaktion negativ aus. Das lezithinfreie Tuberkelbazillenpräparat war also imstande, die Antikörper zu binden, die mit dem lezithinhaltigen Antigen die Komplementbindungsprobe geben.

Klopstock zog aus den Untersuchungen den Schluß, daß es sich bei der Komplementbindungsprobe auf aktive Tuberkulose mittels des Wassermannschen Antigens um eine spezifische Reaktion handelt. Durch chemische Affinität kommt es zwischen Tuberkelbazillensubstanzen und Bestandteilen des Serums Tuberkulöser, die im Sinne Ehrlichs als echte Amboceptoren anzusprechen sind, zu gegenseitiger Adsorption. Das unspezifische Lipoid hat an dem Adsorptionsvorgang keinen Anteil, es ist nicht eine mit dem Lezithin reagierende Komponente des Serums, ein Lipoidantikörper, vorhanden.

Die Rolle, die das Lezithin beim Reaktionsablauf spielt, ist von den Autoren auf kolloid-chemischem Wege zu erklären versucht worden. Die Bedeutung des Lipoides ist bereits bei der Serodiagnostik der Syphilis erkannt worden.

Landsteiner hat zuerst gezeigt, daß für den spezifischen Ausfall der Wa.-R. es nicht erforderlich ist, daß das Antigen aus luetischen Organen extrahiert wird. Die Rolle des spezifischen Antigens kann durchaus von cholesterinisierten Rinderherzen z. B. übernommen werden. Das wirksame Prinzip wird dann

durch deren Gehalt an Lipoiden dargestellt. Die serologische Luesreaktion ist also keine Immunkörperreaktion, sondern ein Vorgang, der durch kolloid-chemische Gesetze seine Erklärung findet. Aehnlich ist es auch bei der Sachs-Georgischen und den anderen Flockungsreaktionen. Hier handelt es sich darum, daß ein Lipoidsol von gewissen Eiweißkolloiden des luetischen Serums ausgeflockt wird.

Von den hierbei gewonnenen Erkenntnissen aus ließe sich die Wassermannsche Reaktion so erklären, daß, bevor es zu einer sichtbaren Ausflockung eines Sols, des Lipoidextraktes, kommt, ein Stadium der subvisiblen Dispersitätsvergröberung durchlaufen wird. In diesem Stadium sind die Bedingungen für die Adsorption anderer Kolloide so günstig, daß man sich vorstellen könnte, daß das Komplement durch Adsorption an die sensibilisierten Lipoidteilchen dem hämolytischen System entzogen wird.

Im luetischen Serumeiweiß nämlich sind Substanzen, die im Gegensatz zu dem normalen imstande sind, die als Antigen verwendeten Lipoide bei Gegenwart eines Elektrolyten zu sensibilisieren. Die Sensibilisierung beruht auf der entgegengesetzten elektrischen Ladung der Teilchen des Sensibilisators und der Teilchen des sensibilisierten Sols, während die Stabilität hydrophober Sole dadurch bedingt ist, daß ihre Teilchen durch ein Phasengrenzpotential gegenüber dem Dispersionsmittel ausgezeichnet sind. Da nun in einem Sol alle Teilchen die gleiche Ladung haben, so stoßen diese sich untereinander ab, und darin ist das Moment zu suchen, das in einem hydrophoben Sol die Koagulation verhindert. Die Elektrolytkoagulation eines hydrophoben Sols beruht auf einer Entladung der Teilchen und die Sensibilisierung darauf, daß die Teilchen des Sensibilisators infolge entgegengesetzter elektrischer Ladung sich mit den Teilchen des sensibilisierten Sols vermischt und dadurch deren Ladung verkleinert haben.

Eine andere kolloid-chemische Deutung der Sensibilisierung als die des elektrischen Ladungsausgleiches hat Kruyt gefunden, dem zufolge der polare Bau des Tanninmoleküls die Ursache für seine Fähigkeit sei, hydrophile Sole oder solche, die wie das Lipoidsol eine Mittelstellung einnehmen, hydrophober zu machen und so zu sensibilisieren bezw. zu koagulieren. Es gelang nämlich durch Zusatz der doppelten Menge einer 0,1%igen Tanninlösung zu normalen Seren positive Reaktion nach Wassermann und Sachs-Georgi zu erzielen und so die spezifische Wirkung der luetischen sensibilisierenden Reagine, die Stern im Euglobulin gefunden zu haben glaubt, durch Tannin zu ersetzen.

Die Rolle, die die Lipoide bei der Serodiagnostik der Tuberkulose spielen, ist vor Wassermann schon erkannt worden. Bouquet und Nègre wiesen schon darauf hin, daß sich Lezithinemulsionen wie die methylalkoholischen Extrakte der Tuberkelbazillen verhalten, eine Tatsache, die darauf hinzuweisen scheint, daß die antigenen Eigenschaften der letzteren an die Gegenwart von Substanzen gebunden sind, die der Gruppe der Phosphatide verwandt sind, die sowohl in der Lezithinemulsion als in dem methylalkoholischen Tuberkelbazillenauszug enthalten sind. Auch Besredkas Antigen verdankt seine Brauchbarkeit der Gegenwart von Lipoiden der Kulturflüssigkeit. Rabinowitsch ferner machte die Beobachtung, daß die Seren von Tuberkulösen eine besondere Reaktion mit dem zur Syphilisdiagnose dienenden Sachs-Georgi-Lipoidcholesteringemisch geben.

Die Untersuchungen mit dem Wassermannschen Antigen ergaben, wie schon gesagt, die Tatsache, daß das Tetralintuberkelbazillenpräparat an sich für die Komplementbindungsprobe bei dem tuberkulös erkrankten Menschen unwirksam ist. Erst durch Beladung mit Lezithin kommt es zu positivem Ausfall der Reaktion. Ohne Lipoidzusatz bleibt also offenbar die Homogenität des Serums erhalten, und erst mit dem Lipoidgehalt des Antigens bilden sich jene invisiblen Flockungen aus, die Komplementbildung entstehen lassen. Das Lipoid spielt nach Klopstock die Rolle des Verstärkers, und insofern muß Klopstock zur vollen Erklärung der Vorgänge beim Reaktionsablauf doch noch neben den vorhin wiedergegebenen reinchemischen Vorstellungen einer spezifischen Antigen-Antikörperadsorption kolloidchemische Gedankengänge zu Hilfe nehmen.

Daß Zusatz eines Lipoidsols zu einem Eiweißsol in abgestimmter Menge und Konzentration unter Hinzunahme eines Elektrolyten Einblicke in Eiweißalterationen vermittelt, die ohne Verwendung des zweiten Sols nicht in Erscheinung treten, bewies Klopstock an Versuchen auch außerhalb der Serodiagnostik. Es ergab sich dabei, daß eine durch Esbach-Zusatz ausgelöste Alteration eines verdünnten Eiweißsols erst bei gleichzeitigem Vorhandensein eines Lipoidsols sichtbar wurde.

Beide Theorien über die Wirkung des Wassermannschen Antigens, die rein chemische und die kolloidchemische lassen sich dahin vereinen, daß man annehmen kann, daß in den wenigen, ohne Lezithinzusatz stark positiv reagierenden Fällen bei reichlichem Antikörpergehalt des Serums die Zahl der entstehenden Antigen-Antikörperkomplexe so groß ist, daß es auch ohne Zusatz eines Lipoidsols zu einer Störung der Homogenität des Serums kommt. Bei der großen Masse der Tuberkulosefälle

aber bedarf es der Beladung mit Lezithin, um die vollzogene Antigen-Antikörperreaktion wahrnehmbar zu machen.

Die Nachprüfungen der Wassermannschen Tuberkulosereaktion führten zu z. T. widersprechenden Ergebnissen. Janssen untersuchte 32 Fälle. In 27 Fällen fiel die Reaktion positiv aus, negativ in 5 Fällen, 16 × stark positiv, 7 × positiv, 4 × schwach positiv. Bei den negativen Fällen handelte es sich einmal um Bronchiektasen, 1 × um Collapsinduration, 3 × um indurierende Formen; ein progredienter Fall zeigte schwach positive Reaktion. Weiterhin untersuchte Janssen 41 Fälle, bei denen die klinische Diagnose nicht bekannt war. 23 reagierten positiv, 17 negativ Bei den negativen Fällen stimmte das serologische Ergebnis und die klinische Diagnose 6 × nicht überein. Die Reaktion fiel negativ aus in 6 Fällen, die unzweifelhaft aktiv und progredient waren, Tuberkelbazillen im Sputum hatten und z. T. mit Kehlkopftuberkulose kompliziert waren. Der positive Ausfall war immer spezifisch, dagegen zeigte der negative Ausfall unzweifelhaft Versager. Bei dem Janssenschen Material hat sich also die Spezifität der Methode erwiesen.

Ebenso prüfte Richters die Reaktion an 84 Sera tuberkulöser Rinder. In 82 Fällen erzielte er positive Reaktion, in 2 Fällen zweifelhafte Bei 118 Sera klinisch gesunder Rinder war bei zweien positive Reaktion eingetreten. Stets war eine Uebereinstimmung der Sektionsdiagnose mit der serologisch gestellten Diagnose vorhanden.

Jakob und Möckel fanden bei sicher aktiver Tuberkulose und zwar bei vorwiegend exsudativen Formen in 87% der Fälle positive Reaktion. Der Ausfall der Reaktion ging mit der Schwere der Erkrankung nicht immer parallel, bei 9 völlig negativen Fällen handelte es sich dreimal um Kranke im letzten Stadium, für die Wassermanns Erklärung zutraf, daß ein zu biologischer Reaktion fähiges Gewebe kaum mehr vorhanden war. Von 8 zweifelhaft positiven Fällen waren 6 mit vorwiegend produktivem Lungenbefund. Auch hier wurde der Hinweis Wassermanns, daß der negative Ausfall nicht gegen die Diagnose auf aktive Tuberkulose spricht, durch die Autoren bestätigt. In der Gruppe der leichten Fälle mit geringem Spitzenbefund und inkonstanten Rasselgeräuschen war die Zahl der positiven Fälle geringer; die stark positiven betrugen etwa nur $^1/_3$ gegenüber fast $^2/_3$ der vorigen. Der Ausfall der Reaktion ging auch hier der Schwere der Erkrankung nicht parallel.

Verdächtige, aber klinisch nicht aktive Fälle zeigten vorwiegend negative Resultate; bei den positiven waren Fälle, bei denen die Luesreaktion positiv war.

Von den Kontrollfällen waren mehrere unspezifische Reak-

tionen, wo man trotz Revision der Diagnose (Nierentbc, Poncet, Genitaltbc) sich nicht entschließen konnte, auf den positiven Ausfall der Wa.-R. hin eine aktive Tuberkulose anzunehmen.

Silberstein kam dagegen zu wenig günstiger Beurteilung der Wassermannschen Tuberkulosereaktion. Er untersuchte 66 Lugentuberkulose, 78 Lupusfälle und 116 tuberkulosefreie Luesfälle. Silberstein fand nicht so klare Ausfälle, wie das im allgemeinen bei der Wassermannschen Reaktion auf Lues der Fall ist. Er erzielte auffallend schwache Hemmungen, die außerdem noch schnell nachlösten. Der Ausfall der Reaktionen war in großem Umfange unspezifisch. Mindestens ein Drittel der Syphilissera ergab positive Resultate. Gerade die stärksten Hemmungen wurden bei tuberkulosefreier Lues erzielt. Es widersprechen diese Resultate also den von Wassermann angegebenen, dessen Antigen so abgestimmt sein soll, daß es nur bei Tuberkulose positiv reagiert.

Von Fällen mit sicher aktiver Lungentuberkulose reagierten 70% positiv, von Lupus nur ein knappes Drittel. Dieser Ausfall bei Lupus ist besonders beachtenswert, da bei den Lupusfällen offenkundig aktives tuberkulöses Gewebe vorhanden ist und nach Ischok von dem Besredka-Antigen bekannt ist, daß 85% der Fälle positiv reagierten.

Eigene Untersuchungen.

Bei der Nachprüfung der bisher veröffentlichten, mit der Wassermannschen Tuberkulosereaktion erzielten Ergebnisse bin ich so vorgegangen, daß mir die Seren von den einzelnen Abteilungen der Klinik zugesandt wurden, ohne daß ich zunächst wußte, ob es sich bei den einzelnen Fällen um Tuberkulose oder andere Erkrankungen handelte. 50 Seren wurden mir liebenswürdigerweise von der Lungenfürsorgestelle zur Verfügung gestellt, wofür ich Herrn Dr. Kayser-Petersen an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche. 12 Seren stammen aus der Lungenheilstätte Berka, die ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Chefarztes San.-Rat Dr. Koppert verdankte. Auch bei diesen 62 Seren war mir die differenziertere klinische Diagnose zunächst unbekannt. Die genaueren Diagnosen erbat ich mir von den Abteilungen sowohl wie von Fürsorgestelle und Heilstätte erst nach vollständigem Abschluß der Untersuchungen, so daß ich bei meinen Ablesungen aufs weitgehendste unbeeinflußt blieb.

Im ganzen wurden über 200 Seren untersucht.

Das Antigen war mir von der Firma Riedel bereitwilligst überlassen worden, die Aufschwemmung der roten Blutkörperchen, die ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Geheimrat Abel ver-

dankte, wurde nach dem Standardisierungsverfahren von Reichert hergestellt. Bei der Versuchsanordnung richtete ich mich genau nach der Wassermannschen Originalvorschrift.

Im I. Vorversuch wurde wie bei der Serodiagnostik der Syphilis im hämolytischen Vorversuch die Menge Amboceptor bestimmt, die zur Sensibilisierung der Hammelblutkörperchen nötig ist. Der II. Vorversuch diente zur Bestimmung der Eigenhemmung des Antigens. Im Hauptversuch liefen gleichzeitig Serumkontrollen, 2 sicher positiv und 2 sicher negativ reagierende tuberkulöse Sera vom vorhergehenden Versuch, die Antigen-Kontrolle und bei den meisten Versuchen zwei sicher wassermannpositive Luesseren.

Der Versuch wurde ca. 30′ nach Lösung der Kontrollen abgelesen. Erst gegen Ende meiner Untersuchungen erfuhr ich zufällig von der hiesigen Universitäts-Hautklinik, daß sie vom Wassermannschen Institut nachträglich die Anweisung erhielt, die Lezithintuberkelbazillenaufschwemmung über Nacht auf Eis stehen zu lassen. Wir haben uns dieses Verbesserungsvorschlages bei unseren beiden letzten Untersuchungen bedienen können und haben in der Tat auf diese Weise klarere Ausfälle der Reaktionen erzielt. Wir erhielten nicht mehr so viele Zwischenstufen zwischen ± und ++++, sondern die positiv ausfallenden Proben waren eindeutiger, meist ++++ stark. Wenn Silberstein auffallend oft schwache Hemmungen erhielt, die überdies noch schnell nachlösten, so dürfte das wohl darauf beruhen, daß ihm diese neueste Vorschrift noch nicht bekannt sein konnte.

Ueber den Grad des jeweils vorliegenden Antikörperüberschusses suchte ich mir dadurch Aufschluß zu verschaffen, daß ich das positiv reagierende Serum gegen fallende Antigendosen austitrierte. Damit kann man ganz befriedigende Ergebnisse erzielen. Statt vieler anderer gebe ich folgendes Versuchsprotokoll als Beispiel an.

Antigentiter.

Antigenmenge:	I. 0,05 A.	II. 0,025	III. 0,01	IV. 0,005	V. 0,0025	VI. 0,001	VII. 0,0005	VIII. 0,00025
Gehrmann	++++	++++	++++	++++	+++	+++	+++	—
Hermann	++++	++++	++++	±	+	±	—	—
Lärz	++++	++++	++++	—	—	—	—	—
Prüfer	++++	++++	++++	+++	+	—	—	—
Steps	++++	++++	++	+	—	—	—	—

Um Vergleiche zwischen dem Ausfalle einer spezifischen und einer unspezifischen Reaktion zu bekommen, habe ich überdies die Labilitätsreaktion mittels Lezithin-Chlorcalcium nach Sachs und Klopstock in den meisten Fällen gleichzeitig angewandt.

0,5 ccm 5fach verdünnten, inaktivierten Patientenserums wurden mit 0,25 ccm einer 6fach verdünnten 1%igen alkoholischen Lezithinlösung versetzt, wobei als Verdünnungsflüssigkeit 0,2%ige Chlorcalciumlösung diente. Die Ergebnisse wurden nach 4stündiger Reagenszeit bei 37° im Brutschrank mittels des Agglutinoskopes, das mir Herr Geheimrat Abel in liebenswürdigster Weise zur Verfügung stellte, abgelesen. Ablesungen an einem improvisierten Spaltlicht, wie wir es versuchten, genügten keinesfalls, ergaben höchstens bei ganz starken Flockungen brauchbare Resultate. Auch bei der Chlorcalcium-Lezithinreaktion versuchte ich durch Titration ein Urteil über die Stärke des positiven Ausfalles zu bekommen, und zwar titrierte ich mit fallenden Chlorcalciummengen. Folgendes Versuchsprotokoll gibt als Beispiel einer solchen Titration die damit zu gewinnenden Werte wieder:

Titer der Chlorcalcium-Lezithinreaktion.

	Fätz	Hübner	Niedling	Müller	Hiepe	Lues 19
0,25 Chl.-Lez.	++++	Trbg.	+++	+	±	+++
0,2 R.	++++	Trbg.	+++	±	±	+++
0,15 R.	++++	Trbg.	+++	±	∓	+++
0,1 R.	++++	Trbg.	++	±	∓	+++
0,05 R.	++++	—	+	±	—	±

Die Ablesungen notierten wir, wie üblich, mit Abstufungen von Spur bis ++++. Als positiv wurden hernach aber nur die +++ und ++++ stark ausfallenden Reaktionen gerechnet.

Von klinisch sicheren Lungentuberkulosen wurden mittels Wassermannscher Tuberkulosereaktion 108 Fälle untersucht. Es waren von 42 im Stad. I nach Turban-Gerhardt 5 = 11,9% sicher positiv und 37 = 88,09% negativ, bezw. schwach positiv. Im II. Stad. T.-G. waren von 47 21 = 44,68% stark positiv, 26 = 55,32% negativ und unsicher positiv. Im III. Stadium gestaltete sich die Prozentzahl noch etwas günstiger, indem 52,64% der Fälle stark

Tabelle I.

Stadium nach T.-G.	Zahl der Fälle	Wassermannsche Reaktion						Zahl der Fälle	Labilitätsreaktion					
		—	∓	+	++	+++	++++		—	∓	+	++	+++	++++
I	42	14	12	5	6	2	3	36	5	11	5	8	1	6
		— 37 = 88,09%				+ = 5 = 11,90%			— 29 = 80,56%				+ 7 = 19,44%	
II.	47	8	10	2	6	3	18	33	5	8	6	2	4	8
		— 26 = 55,32%				+ 21 = 44,68%			— 21 = 63,64%				+ 12 = 36,36%	
III.	19	2	5	1	1	4	6	14	—	—	3	4	1	6
		— 9 = 47,36%				+ 10 = 52,64%			— 7 = 50%				+ 7 = 50%	
	Gesamt 108	— 72 = 66,66%				+ 36 = 33,34%		Gesamt 83	— 57 = 68,28%				+ 26 = 31,72%	

positive, 47,36% negative und unsicher positive Ergebnisse lieferten. Im ganzen reagierten also von 108 Fällen $^1/_3$ positiv, $^2/_3$ negativ. Die Chlorcalcium-Lezithinreaktion ergab entsprechende Werte. Siehe Tabelle I.

Wir sehen also, daß bei beiden Reaktionen übereinstimmend der Prozentsatz der positiv reagierenden Seren mit dem Grade der Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses zunimmt.

Daß klinisch sicher aktive tuberkulöse Prozesse negative serologische Ergebnisse liefern, könnte fürs erste befremdlich erscheinen. Aber wie Wassermann selbst hervorhob, schließt ein negatives Resultat eine aktive Tuberkulose niemals aus. Nach Klopstock bedeutet ein negativer Ausschlag der Blutuntersuchung noch nicht Mangel an Antikörperproduktion, sondern nur ein Ueberwiegen des Antikörperverbrauches über die Antikörperbildung im tuberkuloseerkrankten Organismus.

Die Blutuntersuchung weist nur den Antikörperüberschuß nach, fällt nur dort positiv aus, wo die Antikörperproduktion über den Verbrauch hinausgeht. Die Blutuntersuchung gewährt stets nur für einen Augenblick Einsicht in das biologische Geschehen, und es muß der Ausfall der Reaktion schwanken, je nachdem, wie Antikörperproduktion und -verbrauch sich gegenseitig beeinflussen. Tabelle II zeigt die bei einzelnen Patienten mehrfach wiederholten Untersuchungsergebnisse.

Der Fall Jahn wird in anderem Zusammenhange noch erörtert werden. Bei Pat. Bayer ging die Abnahme des positiven Reaktionsausfalles parallel mit der Besserung des klinischen Befundes. Dagegen entsprach bei Pat. Lommatzsch dem Stärkerwerden der Reaktion durchaus nicht eine Verschlechterung des klinischen Befundes, wenigstens so lange die Patientin noch in der Klinik lag. Nach Entlassung freilich verschlechterte sie sich sehr bald. Hier erwies sich der Ausfall der Reaktion als untrüglicheres Prognostikum als Temperatur- und Gewichtstabelle, die uns beide ohne die gleichzeitig angestellte Reaktion darüber hinweggetäuscht hätten, daß wir bei der Patientin durch die gezwungen günstigen Verhältnisse der Klinik nur Augenblickserfolge erzielten.

Interessant ist der Fall Hübner, der unter dem Verdacht Tuberkulose der Milz stand. Klinisch und serologisch bestätigte sich der Verdacht nicht. Eine zweite serologische Untersuchung blieb ebenfalls negativ. Nach spezifischer Behandlung mit Neosalvarsan reagierte die Pat. positiv ++. Ob in diesem Falle die Salvarsanbehandlung alte luetische Herde zum Aufflammen gebracht hat und man das Ergebnis als unspezifischen Ausschlag nach der luetischen Seite deuten muß, erscheint allerdings fraglich.

Tabelle II.

Name	Diagnose	Wassermannsche Reaktion			
Jahn, Paul	Tbc. pulm. nodös, doppels. Spitzenbefund	16. XI. Spur	30. XI. +++		Ende I. 24 d. serolog. Diagnose bestätigt. Fieber und Tbcbaz. +.
Bayer	Tbc. pulm.	28. IX. +++ akt. nod. exsud.	30. XI. ± schwächer aktiv nodös		17. XII. Tbcbaz. +, seit Jan. erhebliche Verschlechterung.
Lommatzsch	Tbc. pulm. acinös-nod. cavernös	28. IX. +	7. XII. +	11. I. +++	
Knittel	Bronchiekt.	23. IX. ±	2. X. ±		
Benque	Mesenterialdrüsentbc.	12. X. ++	30. XI. ++		
Möller	aktiv? Tbc. pulm.	12. X. —	11. I. —		
Asch	Drüsentbc.	26. IX. +	26. X. ±		
Hübner	Tbc. der Milz?	16. XI. ±	7. XII. ±	21. XII. ++	+ nach N.-S.-Injektionen.
Niedling	Drüsentbc.	16. XI. +	11. X. +++	29. I. +++	
Carabaces	Tbc. pulm. exsud.-cavernös	30. XI. ++	29. I. +++		
Müller	Altersphtise	11. I. ++++	28. II. —		
Trautmann	Nierentbc.	29. I. Spur	28. II. ++		

Ein Antikörperverbrauch erfolgt einmal durch Bindung an im Körper vorhandenes Antigen, dann aber auch durch Anlagerung oder Aufnahme der Antikörper in Zellen jener Gewebe, die mit der tuberkulösen Infektion die Eigenschaft der spezifischen Ueberempfindlichkeit erwerben.

Die Intrakutanreaktion zeigt mit Wahrscheinlichkeit die Menge der in Zellen aufgespeicherten Antikörper an, gibt über die Avidität der Hautzellen für die Antikörper Aufschluß. Ein Beweis aber für die Identität der die Tuberkulinempfindlichkeit verursachenden Reaktionsstoffe und der durch die Komplementbindung nachweisbaren Antikörper ist nicht erbracht. Wassermann nimmt sogar einen prinzipiellen Unterschied zwischen den die Komplementbindung verursachenden Antikörpern und der durch die Tuberkulininjektion nachweisbaren Allergie an.

Eine Gesetzmäßigkeit zwischen Wassermannscher Reaktion und Pirquet ließ sich, wie Tabelle III zeigt, nicht nachweisen.

Tabelle III.

	Wassermannsche Reaktion			Wassermannsche Reaktion	
Pirquet	—	+	Tebeprotin	—	+
—	87,5%	12,5%	—	66,66%	33,33%
+	61,53%	38,47%	+	85,72%	14,28%

Ganz ähnliche Ergebnisse veröffentlichte bereits Janssen.

Bei einer Einteilung nach dem pathologisch-anatomischen Charakter des Prozesses ergab sich bei exsudativen Formen ein positives Ergebnis in 74,05% der Fälle, ein negatives in 25,95% gegenüber 52,39% positiven und 47,61% negativen bei der Lezithin-Chlorcalciumreaktion, bei vorwiegend nodösen Prozessen reagierten 33,34% der Fälle positiv, 66,66% negativ. Die entsprechenden Zahlen bei der Lezithinreaktion mit 42,11% positiven und 57,89% negativen Fällen. Bei cirrhotischen Formen waren die Prozentzahlen 80,98% negative und 19,02% positive gegenüber 72% negativen und 28% positiven Fällen bei der Labilitäsreaktion.

Der Ausfall der beiden Reaktionen hängt also nicht allein von der Ausdehnung des tuberkulösen Prozesses ab, sondern mindestens ebenso stark von der Art seines anatomischen Charakters. Die Linie steigt bei beiden Reaktionen übereinstimmend von den rein cirrhotischen Formen über die nodösen zu den exsudativen oder doch wenigstens vorwiegend exsudativen.

(Siehe Tabelle IV.)

Tabelle IV.

	Zahl der Fälle	Wassermannsche Reaktion						Zahl der Fälle	Chlorcalcium-Lezithinreaktion					
		—	+	+	++	+++	++++		—	+	+	++	+++	++++
exsudat.	27	2	1	0	4	4	16	21	0	4	5	1	4	7
		— 7 = 25,95%				+ 20 = 74,0 %			— 10 = 47,61%				+ 11 = 52,39 %	
nodös	27	2	7	4	5	2	7	19	3	2	3	3	1	7
		— 18 = 66,66%				+ 9 = 33,34%			— 11 = 57,89%				+ 8 = 42,11 %	
cirrhot.	43	13	14	2	5	4	7	31	8	9	5	4	0	5
		— 34 = 80,98%				+ 8 = 19,02%			— 26 = 83,7 %				+ 5 = 16,3 %	
nod.-cirrh.	69	0	— 52 = 75,39%		0	+ 17 = 24,61%		50	0	— 37 = 72 %		0	+ 14 = 28 %	

Tabelle V.

Stadium nach Ranke	Zahl der Fälle	Wassermannsche Reaktion					
		—	+	+	++	+++	++++
I.	3	2	1			+ = 0 %	
II.	17	3	1	1	8	3	1
		— 13 = 76,42 %				+ 4 = 23,53 %	
III.	33	3	9	2	3	6	10
		— 17 = 51,52 %				+ 16 = 48,48 %	

Tabelle V zeigt den Ausfall der Reaktion in Beziehung gesetzt zu den „allergischen" Stadien im Rankeschen Sinne. Es zeigt sich, daß die Reaktion prozentual besonders hoch bei der isolierten Phtise (III. Stad nach Ranke) ausfällt und auch hier eine aufsteigende Linie, die vom I. zum III. Stadium führt, herauszulesen ist.

Tabelle VI.

Stadium nach Turban-Gerhardt		Wassermannsche Reaktion					
		—	+	+	++	+++	++++
I. 42	aktiv 12			4	4	2	2
				— 8 = 66,66 %		+ 4 = 33,34 %	
	inaktiv 30	12	10	3	4	0	1
		— 29 = 96,64 %				+ 1 = 3,33 %	
II. 42	aktiv 26	2	3	3	3	3	12
		— 11 = 42,31 %				+ 15 = 57,69 %	
	inaktiv 16	6	6	0	1	0	3
		— 13 = 81,25 %				+ 3 = 18,75 %	
III. 19	aktiv 17	1	1	1	1	4	9
		— 4 = 23,53 %				+ 13 = 76,47 %	
	inaktiv 2	1	1				
		— 2 = 100 %				+ = 0 %	
Gesamt	aktiv 55	3	4	8	8	9	23
		— 23 = 41,82 %				+ 32 = 58,18 %	
	inaktiv 48	19	17	3	5	3	4
		— 44 = 91,67 %				+ 4 = 8,33 %	

In Tabelle VI sind die klinisch aktiven und inaktiven Fälle nach Stadien geordnet. Im I. Stad. reagierten 33,34% klinisch aktiver Tuberkulose positiv, im II. 57,69%, im III. 76,47%, im ganzen waren von 55 aktiven Fällen 32 = 58,18% positiv. Bei der Lezithinreaktion gestaltete sich die Prozentzahl niedriger, es waren von 46 aktiven Fällen 18 = 36,45% positiv.

Nach Wassermann tritt Komplementbindung nur dann ein, wenn aktives tuberkulöses Gewebe vorhanden ist. Die Ergebnisse an meinem Material bestätigten dies nicht. Bei klinisch inaktiven Fällen im I. Stad. trat in 3,33% der Fälle, im II. Stad. in 18,75%, im III. Stad. dagegen in 0% der Fälle Komplementbindung ein, im ganzen in 14,53% der inaktiven Fälle gegenüber 15,49% bei der Lezithinreaktion.

Ob hier die serologische Methode als biologisches Reagens wirklich ein feinerer Indikator für die Aktivität des tuberkulösen Prozesses war als die klinischen diagnostischen Methoden, konnte in den meisten Fällen nicht erwiesen werden. Einige Fälle, bei denen sich die serologische Diagnose klinisch später bestätigte, sollen sogleich erörtert werden.

Tabelle VII.

Verdachtsfälle		Zahl	Wassermannsche Reaktion					
			—	+	+	++	+++	++++
Mit klinisch größerer Wahrscheinlichkeit	I. aktive Tuberkulose	16	5 (1)	1	2	3 (2)	2 (1)	3 (1)
			— 11 = 68,75%				+ 5 = 31,25%	
	II. des Freiseins von akt. Tbc.	14	7 (7)	5 (4)	2 (1)		+ = 0%	

Bem.: Die in Klammer gesetzten Zahlen bedeuten: mit späterer Bestätigung der serologischen Diagnose.

In Tabelle VII sind die Verdachtsfälle zusammengestellt, unter I die mit klinisch größerer Wahrscheinlichkeit als Tuberkulose anzusprechenden, unter II die, die mit klinisch größerer Wahrscheinlichkeit frei sind von Tuberkulose. Von 16 Fällen unter I ergaben 5 = 31,25% Komplementbildung. Die serologische Diagnose wurde in zwei der positiven Fälle bestätigt.

Besonders beachtenswert ist der Fall Jahn (siehe auch Tab. II), der am 30. XI. 23 mit einem doppelseitigen Spitzenbefund ohne Fieber und Bazillenbefund mit dem Verdacht auf Aktivität untersucht wurde und ++++ positiv reagierte. Ende

Januar 24 wurde die serologische Diagnose bestätigt. Patient bekam Temperatur, und im Sputum wurden spezifische Erreger nachgewiesen. In zwei Fällen, die nach dem Typus ++ reagierten, bestätigte sich in dem einen Fall der Verdacht auf Nierentuberkulose durch Tierversuch, im anderen der Verdacht auf spezifische Polyserositis dadurch, daß im Verlauf der Erkrankung ein kalter Abscess mit Rippencaries sich herausbildete. (Fall Trautmann und Fall Weidner.)

Bei einem Fall von Endocarditis lenta, der mit klinisch größerer Wahrscheinlichkeit frei war von Tuberkulose und mit ++ reagierte, bestätigte die Sektionsdiagnose den Nachweis tuberkulösen Gewebes, indem sich ein Käseherd im rechten Oberlappen fand.

In 4 Fällen wurde die serologische Diagnose einer unspezifischen Spitzenbronchitis durch den klinischen Verlauf bestätigt. In gewissem Sinne geben die Ausfälle unserer Reaktionen also Wassermann recht, wenn er im Anschluß an den Richterschen Vortrag für den serologischen Nachweis tuberkulösen Gewebes die größere Treffsicherheit in Anspruch nahm.

Was nun die Spezifität der Methode anlangt, so haben bei klinisch sicher tuberkulosefreien Erkrankungen 3 = 21,42 % Komplementbindung ergeben. Es handelte sich bei diesen Fällen um Pleuritiden exsudativer Natur. Bei exsudativen Pleuritiden liegt ja der Gedanke an eine tuberkulöse Aetiologie besonders nahe. Klinisch ergab sich hierfür in allen 3 Fällen nicht der geringste Anhaltspunkt.

Wenn wir hier also trotz des serologischen Befundes am nichttuberkulösen Charakter festhalten, so könnte der starke unspezifische Ausfall kolloidchemisch so erklärt werden, daß durch die bei einem Empyem in starkem Maße auftretenden Eiweißabbauprodukte, die sich nach Freund und Henschke auch in den auffallend niederen Senkungswerten zeigen, es zu einer Störung der Homogenität des Serums kommt, die durch die antikomplementäre Wirkung in Erscheinung tritt.

Bei sicher tuberkulosefreien Erkrankungen anderer Organe kam es in nur 3,33 % der Fälle zu unspezifischen Hemmungen. In dem einen Falle handelte es sich um eine Gonorrhoe, in dem zweiten um eine Chlorose.

Ein Fall von Malaria reagierte mit ++ positiv. Daß Beziehungen zwischen Malaria und Tuberkulose serologisch bestehen, ist bereits bei Besprechung der Untersuchung über die Kolloidstabilität des Serums mittels oligodynamischer Metallwirkung erörtert worden. Eine weitere Eigenschaft von Seren Malaria- und Tuberkulosekranker wurde von Heinemann beschrieben. Im spezifischen Komplementbindungsversuch mit

Alttuberkulin als Antigen bewirkte nicht nur das Serum Tuberkulöser sondern auch dasjenige von Malariakranken Komplementablenkung.

Heinemann zieht daraus den Schluß, daß man nicht berechtigt sei, aus dem Komplementschwund allein auf eine Spezifität der Reaktion zu schließen, sondern man könne daraus nur den Eintritt eines die Komplementwirkung verhindernden Fällungsvorganges entnehmen.

Hinsichtlich der Spezifität der Komplementbindungsreaktionen sind aus dem Staatl. Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt Untersuchungen veröffentlicht, die eine hohe Prozentzahl unspezifischer Hemmungen der Kontrollsera ergaben. Aus einem Vergleich zwischen dem Besredka- und dem Wassermann-Antigen ergab zwar für dieses eine hohe Prozentzahl (70,6%) positiver Reaktionen, hinsichtlich der Spezifität aber gestaltete sich der Ausfall am ungünstigsten mit 24,2% deutlicher Komplementablenkung.

Tabelle VIII.

		Wassermannsche Reaktion						
		Zahl	—	∓	+	++	+++	++++
Sichere Tuberkulose	Lunge	108	24	27	8	13	9	27
			— 72 = 66,66 %				+ 36 = 33,34 %	
	anderer Organe	16	3	2	2	6	2	1
			— 13 = 81,25 %				+ 3 = 18,75 %	
Sicher tuberkulosefreie Erkrankungen	Lunge	14	8	2	1	0	1	2
			11 = 78,58 %				+ 3 = 21,42 %	
	anderer Organe	60	36	16	3	3	0	2
			— 58 = 96,67 %				+ 2 = 3,33 %	
Wassermannpositive Lues		15	5	4	3	2	1	
			— 14 = 93,34 %				1 = 6,66 %	

Entgegen den Angaben Wassermanns, daß sein Antigen mit dem speziell für Tuberkulose austitrierten Lezithinzusatz bei syphilitischen Seren keine unspezifischen Hemmungen ergebe, reagierten nach Schloßberger die meisten Luesseren positiv. Bei meinem Material wurde ein unspezifischer Ausschlag in 6,66% der Luesseren erzielt. Bei zwei Fällen von sicherer Tuberkulose fand sich bei Lues-Wassermann mehr oder weniger starke Reaktion. In beiden Fällen war Lues latens angenommen.

Es liegt also nahe, einen unspezifischen Ausschlag des Lues-Wassermanns anzunehmen. Dieser unspezifische Ausfall der luet. W.-R. bei Tuberkulose war schon früher bekannt. Das Interesse ist aber neuerdings wieder besonders darauf gelenkt, und die Kenntnis des Mechanismus dieser unspezifischen Reaktion bedeutend vertieft.

In 25 Fällen wurde neben der Wassermannschen und Klopstockschen Reaktion die Blutkörperchensenkungsreaktion nach der Linzenmeierschen Vorschrift angestellt. Ohne aus der geringen Zahl von Vergleichsergebnissen eine Gesetzmäßigkeit herauslesen zu wollen, läßt sich doch sagen, daß die S.-G. mit dem Ausfall der Wassermannschen Reaktion nicht parallel zu gehen braucht, obgleich nach unserer Aufstellung die Fälle mit Uebereinstimmung beider Reaktionen die zahlreicheren sind. Rabinowitsch und Katz nahmen zur Erkenntnis der Lungentuberkulose eine fortlaufende biologische Prüfung mittels folgender drei Reaktionen vor, der Kutanimpfung, der Komplementfixation und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Mit Hilfe der 3 Reaktionsgeschwindigkeiten erhielten sie einen Einblick in das Verhalten der abgestimmt eingestellten Hautzellen, der spezifischen Reaktionsstoffe und der unspezifischen Eiweißfraktionen im Blut und so einen gewissen Aufschluß über zelluläre, humorale und unspezifische Immunitätsvorgänge.

Die Komplementbindung gibt Auskunft über den Gehalt an spezifischen Reaktionsstoffen im Blute, sagt aber nichts über die Virulenz des Krankheitserregers und seine Wirksamkeit im Organismus. Die Senkungsgeschwindigkeit als Ausdruck für den Zerfall des Gewebes gewährt einen Einblick in die Tätigkeit der Tuberkelbazillen, und man kann aus dem Grad der Senkungsgeschwindigkeit ein Urteil über die Angriffskraft des Erregers und die Widerstandskraft des Organismus erhalten. Rabinowitsch und Katz fanden bei Lungentuberkulose folgendes Verhältnis zwischen Komplementablenkungs- und Senkungsreaktion.

Stark beschleunigte S. R.— weniger stark positive und weniger konstante Komplementablenkung. Geringere S. R.— stark positive und konstante Komplementablenkung.

Kurz zusammenfassend kamen Rabinowitsch und Katz zu dem Schluß, daß ein Krankheitsprozeß mit geringer Senkungsreaktion und starker Komplementablenkung eine bessere Prognose bietet als ein Prozeß mit hoher S.-R. und labilen Komplementablenkungswerten.

Zusammenfassung.

Wenn man im ganzen überblickt, was die Wassermannsche Reaktion bei der Diagnostik der aktiven Tuberkulose leistet, so muß man doch sagen, daß die Erwartungen, die man nach Wassermanns theoretischen Erwägungen daran zu knüpfen berechtigt war, sich nicht in vollem Umfange erfüllt haben. Abgesehen von den Schwankungen im Ausfall der Reaktion, auf die erst kürzlich Lange und Heuer hingewiesen haben, die bei gleichem Serum, doch mit verschiedenem Antigen bei gleichzeitiger Untersuchung an verschiedenen Stellen stark abweichende Resultate erzielten, zeigt die Komplementbindung Versager in einem hohen Prozentsatz der Fälle. Wenn man aber bedenkt, daß der Antikörperüberschuß, den ja nach Klopstock die Komplementbindung anzeigt, eine variable Größe ist, so muß man Katz und Rabinowitsch doch recht geben, wenn sie sich allein aus einer fortlaufenden Prüfung einen Schluß, ob spezifisch bindende Antikörper vorhanden sind, zu ziehen für berechtigt halten. Bei dem Material, das mir zur Verfügung stand, war eine mehrfach wiederholte Untersuchung nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle möglich. Es hätte sich sicherlich bei Reihenuntersuchungen ein weitaus höherer Prozentsatz positiver Reaktionen erzielen lassen.

Außerdem habe ich bei der Beurteilung, ob eine Reaktion als positiv anzusprechen ist, nur die wirklich kompletten Hemmungen als positiv bezeichnet. Daß diese strenge Auswertung der Ablesungsergebnisse nicht immer ganz berechtigt ist, dafür sind die Fälle Beispiele, bei denen die spätere klinische Beobachtung die Aktivität des Prozesses auch dann bestätigte, wenn die Wa.-R. nur ++ positiv ausgefallen war. (Vgl. Fall Trautmann und Weidner.)

Beim Studium der vorgelegten Tabellen zeigt sich

1) daß der Ausfall der Reaktion prozentual steigt mit der Ausdehnung des tuberkulösen Prozesses;

2) daß er abhängig ist von dem anatomischen Charakter des Prozesses insofern, als er am schwächsten bei cirrhotischen, stärker bei nodösen, am stärksten bei exsudativen Prozessen ist;

3) daß er in einem bestimmten Verhältnis steht zu dem jeweils vorliegenden „allergischen" Stadium im Rankeschen Sinne, insofern die Reaktion prozentual besonders hoch bei der isolierten Phtise (III. Stad.) ausfällt.

Die gleichen Verhältnisse finden sich auch bei der Sachs-Klopstockschen Lezithin-Chlorcalciumreaktion. Das gilt indes nur für die prozentualen Werte. Im einzelnen Falle braucht der

Ausfall der beiden Reaktionen durchaus nicht ein gleich hoher zu sein, geben sie beide doch über verschiedene Vorgänge im Körper Aufschluß, die Wassermannsche Reaktion über den jeweils im Blute vorhandenen Antikörperüberschuß, die Lezithinreaktion über den Grad des vorliegenden Eiweißzerfalles, in gewissem Sinne also über die Angriffskraft der Erreger und der Resistenz des befallenen Organismus. Dem Ausfall beider Reaktionen entspricht auch recht gut der der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Da alle 3 Reaktionen sich in einem weitgehenden Maße von Ausdehnung, anatomischem und immunbiologischem („allergischem") Charakter des Prozesses abhängig zeigen, liegt es auf der Hand, daß sie bei initialen Fällen öfter versagen müssen. Zugegeben werden muß aber, daß die serologische Diagnose eines aktiven Prozesses gelegentlich doch noch durch den weiteren klinischen Verlauf bestätigt wurde.

Die Wassermannsche Reaktion fällt sicherer aus, je länger man die Antigenaufschwemmung mit Lezithin beladen stehen läßt (über Nacht auf Eis). Es wäre wünschenswert, einen dahin zielenden Rat künftighin in die von der Firma herauszugebenden Richtlinien aufzunehmen.

Auffällig oft wurde bei den zu prüfenden Seren Eigenhemmung beobachtet. Es muß dies wohl auf einen besonderen Reichtum der tuberkulösen Seren an Euglobulinfraktion zurückgeführt werden.

Herrn Geheimrat Prof. Dr. Stintzing spreche ich für Ueberlassung des Materials meinen ehrerbietigen Dank aus.

Herrn Privatdozent Dr. Brinkmann danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit, die freundliche Unterstützung bei meinen experimentellen Untersuchungen und die Uebernahme des Referates.

Elfriede Beck.

Lebenslauf.

Am 29. Januar 1899 wurde ich, Elfriede Beck, als Tochter des Hofbuchdruckereibesitzers M. Beck zu Kahla geboren. Ich besuchte vier Jahre die Volksschule und vier Jahre die Mittelschule meiner Heimatstadt. Ostern 1913 trat ich in die Obertertia der Studienanstalt zu Jena ein, wo ich Ostern 1918 die Reifeprüfung ablegte.

Die vorklinischen Semester habe ich an den Universitäten Freiburg und Jena studiert, wo ich Sommer 1920 die ärztliche Vorprüfung ablegte.

Während des klinischen Studiums bin ich an den Universitäten München, Frankfurt und Jena gewesen, habe an der Landesirrenanstalt Roda, der Medizinischen Klinik Jena, der Chirurgischen Klinik Frankfurt und der Frauenklinik München famuliert und am 10. Juni 1923 die ärztliche Staatsprüfung in Jena bestanden.

Seit 1. Juli 1923 bin ich als Praktikantin und nach der Approbation als Volontärassistentin an der Medizinischen Klinik Jena tätig.

Literaturverzeichnis.

Theoretisches.

Gutzeit Ztschr. f. ges. exp. Med. Bd. 39, S. 397.
Klopstock D. M. W. 1923, 50.
Klopstock D. M. W. 1924, 8.
Rabinowitsch-Katz Ztschr. f. Tbc. 38, 6.
Sachs und Oettingen M. M. W. 1921, 12.
Schindera D. A. f. Kl. M. 144, 3.
Steinbrink Ztschr. f. Kl. M. 100, 1 4.
Stern M. Kl. 1924, 12.

Blutkörperchensenkungsreaktion.

Bischoff und Düren M. Kl. 1923, 29.
Brünecke Kl. d. Tbc. 57, 21.
Dehoff D. M. W. 1922, 18.
Dreyfuß und Hecht M. M. W. 1922, 21.
Freund und Henschke D. M. W. 1924, 5.
Grafe Kl. W. 1922, 19.
Linzenmeier M. M. W. 1923, 40.
Matté Ztschr. f. Tbc. 39, 4.
Mocsy D. tierärztl. W. 1923, 207.
Peschel Klin. d. Tbc. 58, 2.
Pribram und Klein M. M. W. 1924, 17.
Rennebaum Kl. d. Tbc. 57, 9.
Schellenberg und Naucke Kl. d. Tbc. 57, 1.
Tegtmeier D. M. W. 1923, 34.

Flockungsreaktionen.

Basch M. Kl. 1924, 12.
Frisch und Starlinger M. Kl. 1922, 8.
Krömeke D. M. W. 1924, 8.
Kruchen Beitr. z. Kl. d. Tbc. 58, 3.
Matéfy M. Kl. 1923, 725.
Reitler Biochem. Ztschr. 1923, 36
Sachs-Klopstock D. M. W. 1923, 41.
Sachs-Klopstock D. M. W. 1924, 5.
Tinozzi Ztschr. f. Tbc. 39, 5.

Fornet.

Christensen M. Kl. 1923, 177, M. Kl. 1923, 15.
Diener D. M. W. 1923, 22.
Kellner M. Kl. 1923, 303.
Kiyokawa M. Kl. 1922, 1348.
Kogaß D. M. W 1924, 21.
Köhler Kl. W. 1923, 635.

Eigenharnreaktion.

Ahrens D. M. W. 1923, 35.
Friedrich und Laszlo Ztschr. f. Tbc. 38, 5.

Komplementbindungsreaktionen.

Bouquet et Nègre C. r. Soc. d. Biol. 1922, 86, p. 581.
C. r. Soc. d. Biol. 1922, 86, 717.
Gutfeld und Weigert Zentralblatt f. Bakt. 90, 134.
Günsburg und Schuwalow Ztrbl. f. Bakt. 91, 6.
Kwasniewski und Ciric M. Kl. 1923, 688.
Rabinowitsch-Kempner D. M. W. 1922, 12.
Seiffert und Meyer Beitr. z. Kl. d. Tbc. 58, 4.

Wassermannsche Reaktion.

Blumenthal D. M. W. 1924, 21.
Jakob und Möckel M. M. W. 1924, 17.
Janssen Ztschr. f. Tbc. 38, 6.
Klopstock D. M. W. 1923, 602.
Lange und Heuer D. M. W. 1924, 16.
Richters Ztrbl. f. Bakt. 37, 15.
Schloßberger und Prigge D. M. W. 1924, 17.
Silberstein D. M. W. 1924, 2.
Wassermann D. M. W. 1923, 303.